





**MEDECINE 2eme ANNEE**
**BIOCHIMIE CLINIQUE**

**Dr BOUAZDI**
**faculté de MEDECINE D'Alger Mai 2017**

# les hormones de la thyroïde

## 1ere partie

# HORMONES THYROÏDIENNES

- **Introduction**
- **Structure des HT**
- **Biosynthèse des HT**
- **Distribution et catabolisme**
- **Régulation de la biosynthèse**
- **Mécanismes d'action**
- **Effets biologiques**

# HITORIQUE : l'identification de la thyroïde

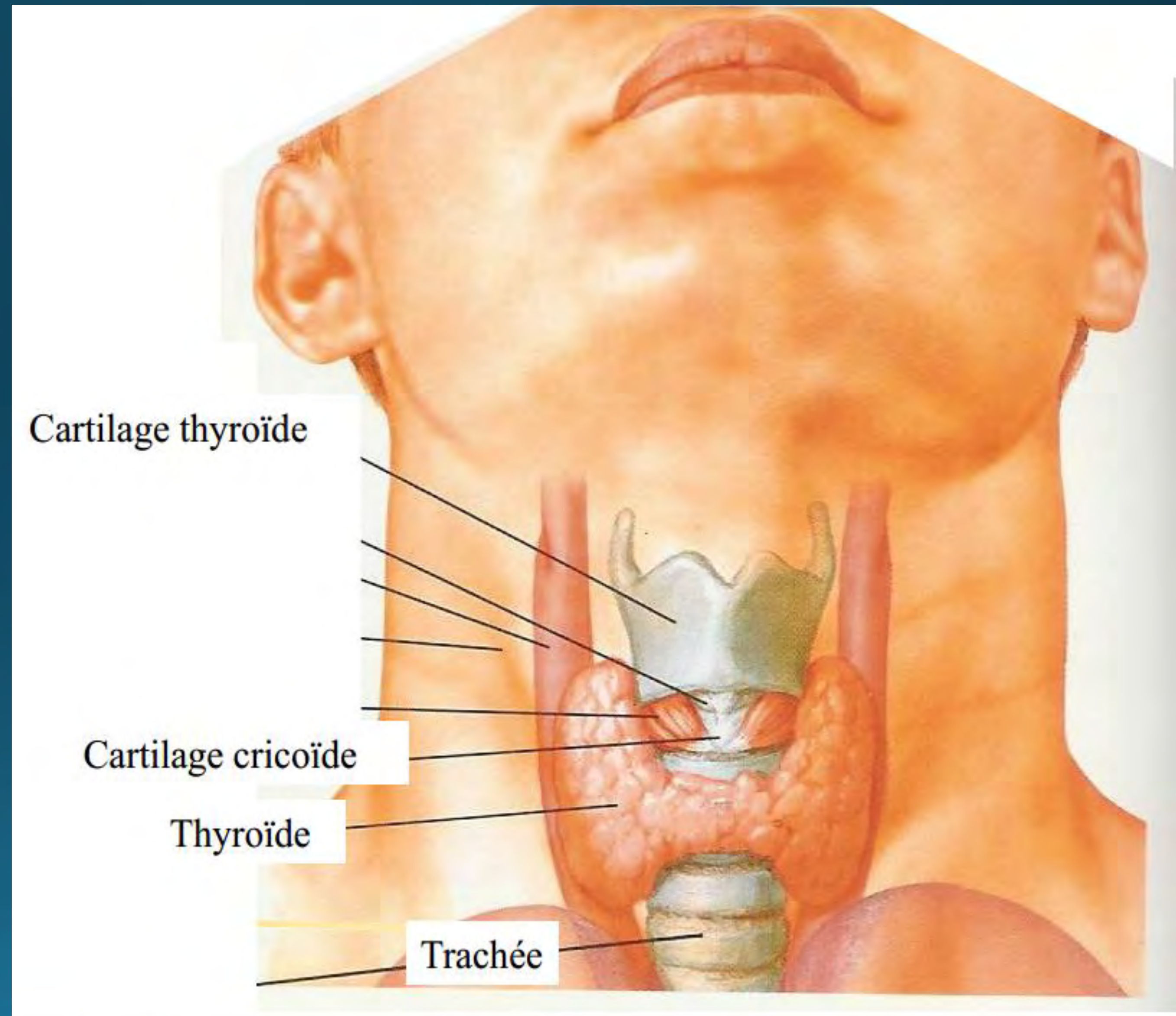
- 2800 av JC : présence de goitres mentionnée en Chine par l'empereur Chen-Noung.
- 1600 av JC traitement de goitres en Chine par des algues et des éponges marines calcifiées.
- Ge-Khun 317-419 médecin chinois : TRT des goitres par la poudre de corps thyroïde d'animaux
- Marco Polo 1254-1324 : Le Livre des merveille : « Dans le Turkestan chinois il y a quelques nestoriens et jacobites qui ont une bosse sur le gosier qui tient à la nature de l'eau qu'ils boivent ».
- Thomas Wharton décrit en 1656 les masses glanduleuses qui occupent la partie supérieure de la trachée. Il leur donne le nom de thyréoïde (de thyreos : bouclier).
- Bartholomeo Eustachi (Eustache) décrit l'isthme thyroïdien dans Opuscula anatomica.

# HORMONES THYROIDIENNES : RAPPEL ANATOMIQUE

- La thyroïde est une glande endocrine située dans la région cervicale médiane basse, formée de deux lobes reliés par un isthme, pesant entre 15 et 30 g.

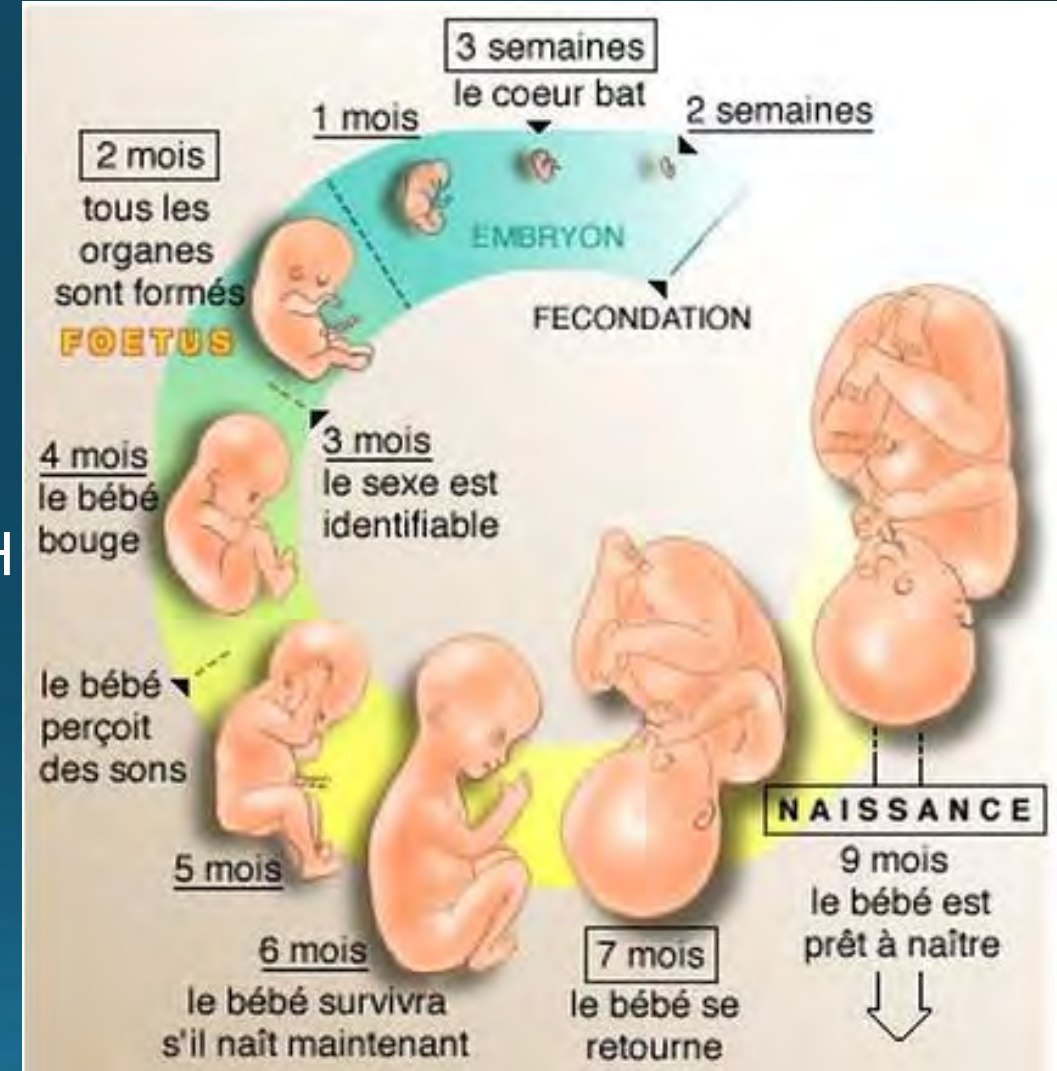
- Elle sécrète des hormones thyroïdiennes (**HT**) sous l'action d'une hormone hypophysaire : la thyréostimuline (TSH)

- En arrière des lobes thyroïdiens se situent de minuscules glandes, les parathyroïdes, à l'origine de la parathormone.



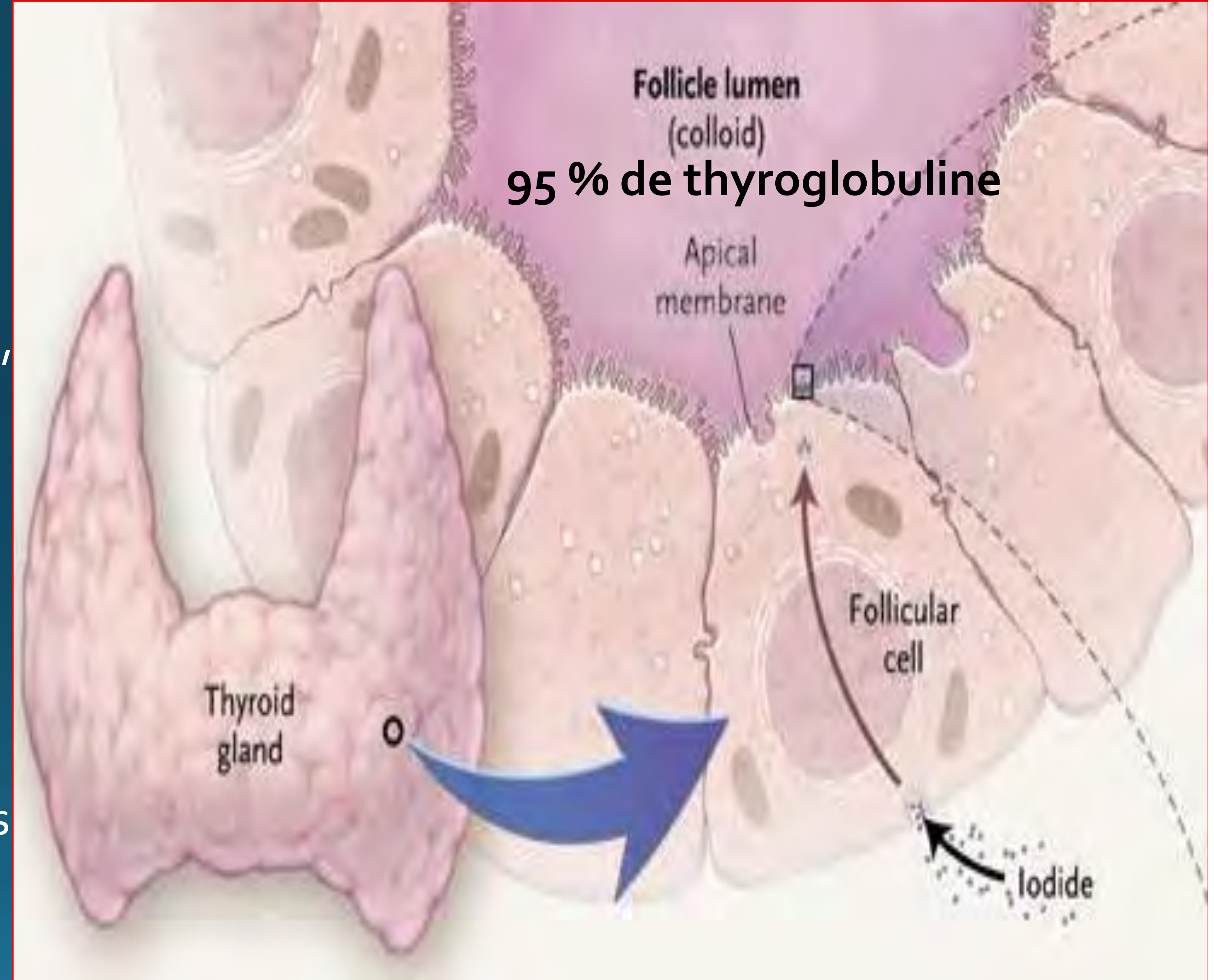
# Embryologie thyroïdienne

- semaine 7 : la thyroïde apparaît
- semaine 10 : la thyroïde synthétise T3 et T4
- semaine 12 : la thyroïde est régulée par la TSH



# HORMONES THYROIDIENNES : RAPPEL HISTOLOGIQUE

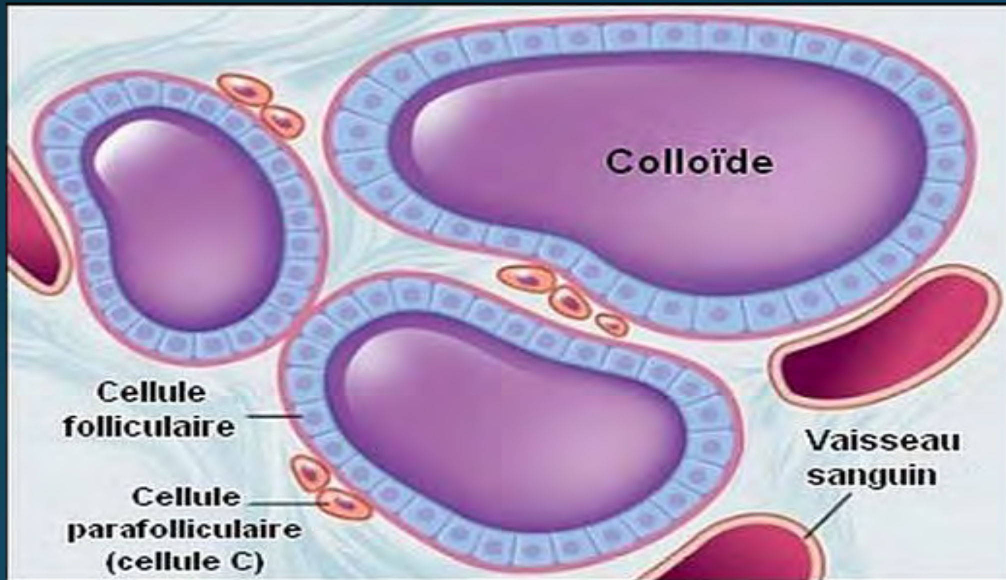
- Elle est organisée en **follicules** d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres.
- Les follicules sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires appelées : **thyréocytes**, représentant plus de 99 % des cellules de la glande
- **Les thyréocytes** délimitent une cavité - **l'espace folliculaire** - contenant la **substance colloïde**.
- Les thyréocytes, sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

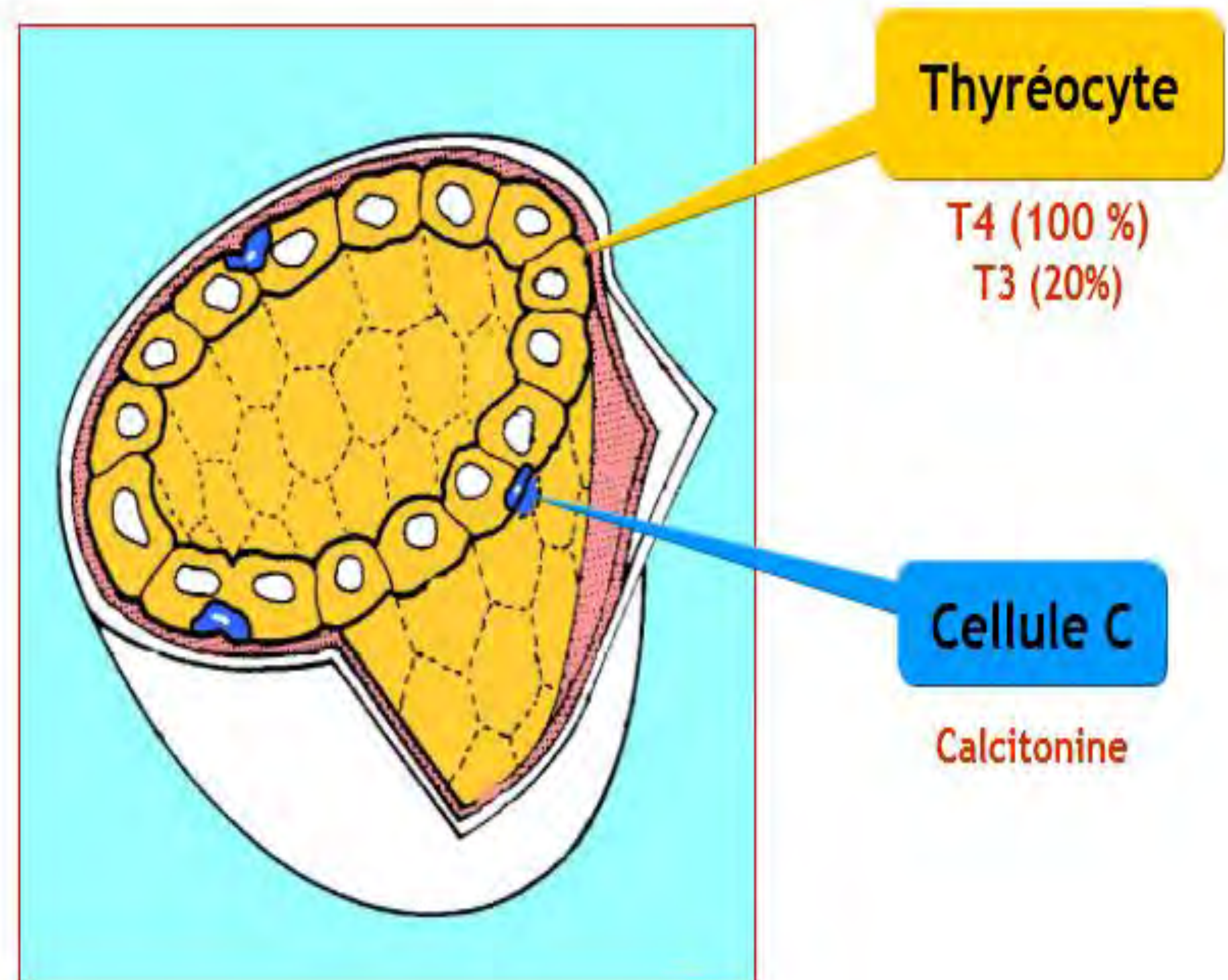


Les **thyréocytes** sont des de cellules bipolaires (pôle basal et pôle apical) à double fonctionnement :

- Exocrine vers la qualité folliculaire
- Endocrine vers la circulation sanguine.

La thyroïde comporte par ailleurs des cellules claires ou para folliculaires responsables de la synthèse de **thyrocalcitonine**.



# la thyrocalcitonine

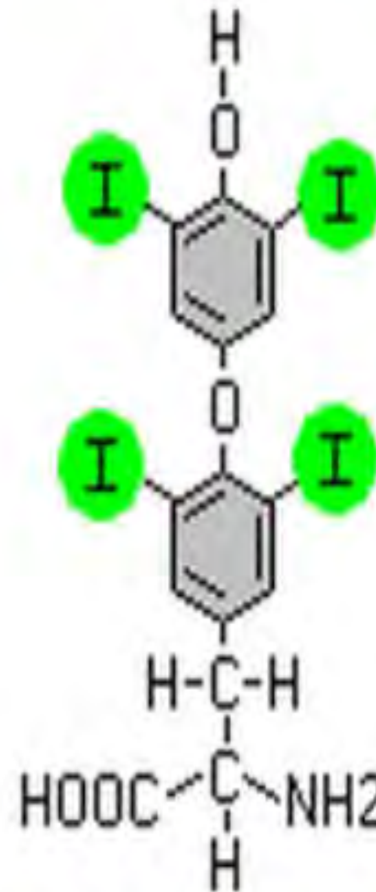
- la thyrocalcitonine est une hormone peptidique de 32 AA. synthétisée par les cellules C ( cellules para-folliculaires) de la thyroide.
- Elle est probablement sécrétée aussi par des cellules ectopiques (extrathyroidiennes) car chez les thyroidectomisés, il reste toujours une sécrétion résiduelle de calcitonine
- **Intervient dans la régulation du métabolisme phospho-calcique**
  - Action sur le métabolisme du calcium : rôle antagoniste de la parathormone
    - hypocalcémie
    - hypercalciurie
  - métabolisme du phosphore : Hypophosphorémiante

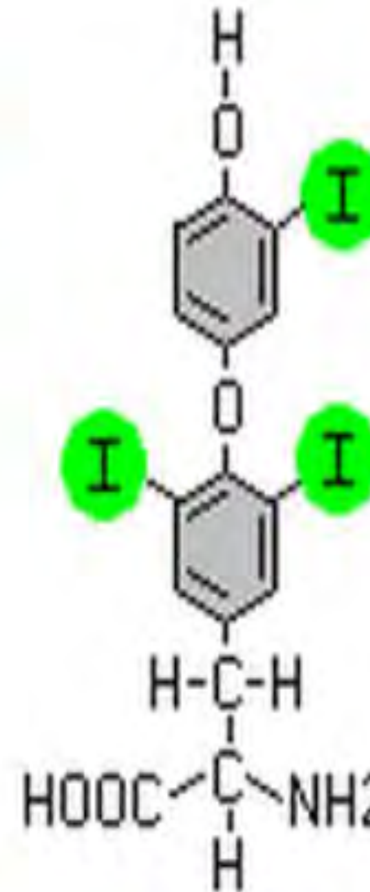
Non régulé par la TSH mais par la calcémie

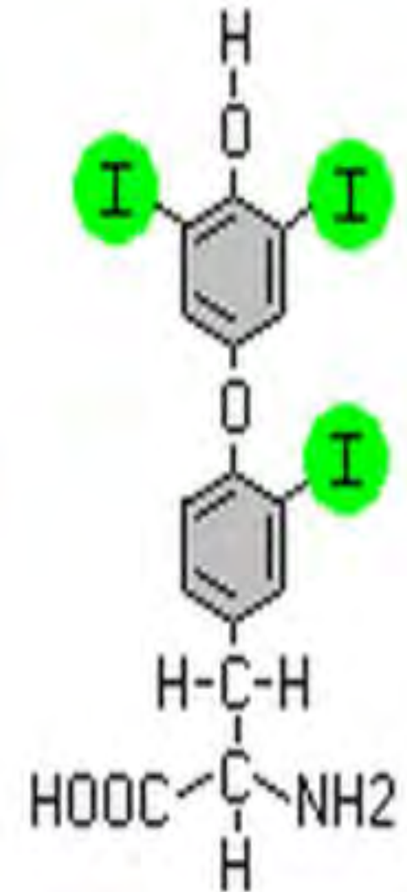
# Métabolisme des hormones thyroïdiennes : La thyroglobuline (Tgb)

- La Tgb est le constituant protéique principal de la thyroïde : c' est une glycoprotéine synthétisée par les cellules folliculaires de la thyroïde (les thyréocytes).
- Très grosse molécule dimérique (PM= 660.000) dont le monomère contient 2750 AA.
- Elle est stockée dans la substance colloïde : réservoir extracellulaire situé à l'intérieur des follicules thyroïdiens (constitué à 95 % de thyroglobuline).
- Elle est le précurseur dans lequel se forment les HT, elle migre vers le pôle apical où elle apparaît sous forme de vésicules puis passe dans la lumière folliculaire
- Grâce à sa structure particulière, elle permet l'utilisation de l'iodure pour la synthèse des HT
  - L'iode se fixe sur les résidus tyrosyls.

- Les **HT** sont produites par les cellules épithéliales de la glande thyroïde : **les thyréocytes**.
- Les HT sont synthétisées par iodation d'un acide aminé, la **tyrosine** grâce à la **thyroperoxidase (TPO)**
- Les HT sont, soit stockées dans la thyroïde, soit libérées dans la circulation sanguine où elles sont prises en charge par des protéines de transport
- La majorité des HT secrétées est sous forme T4, qui est dite « forme circulante » alors que la T3 est considérée comme la « forme active ».

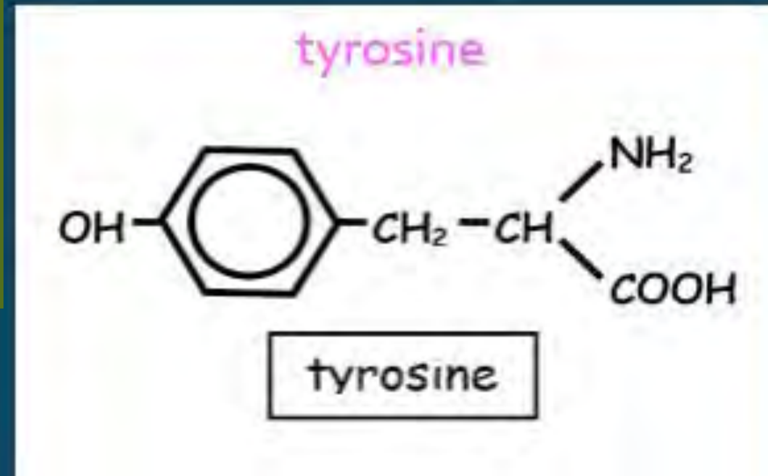


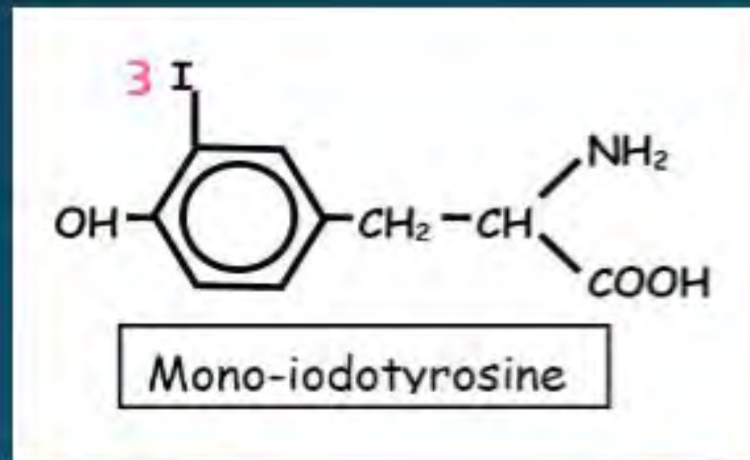



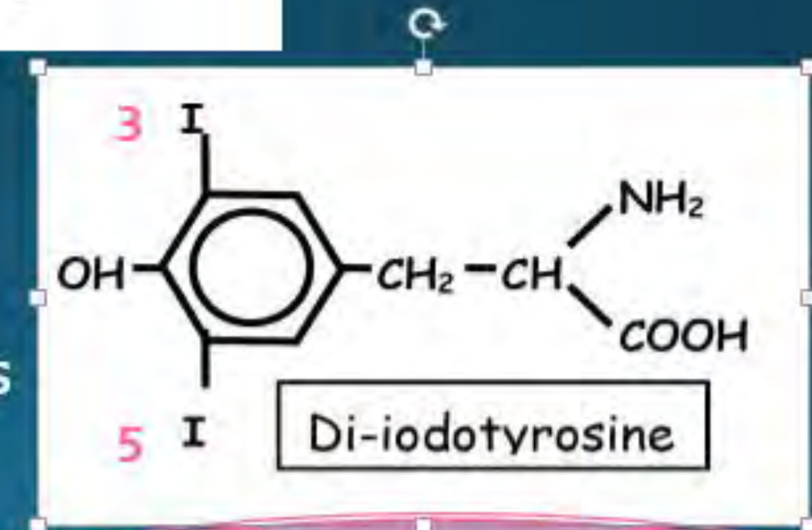
# Les précurseurs des hormones thyroidiens

Le point de départ de la synthèse des hormones thyroïdiennes est l'iodation des résidus tyrosyl de la thyroglobuline




Précurseurs

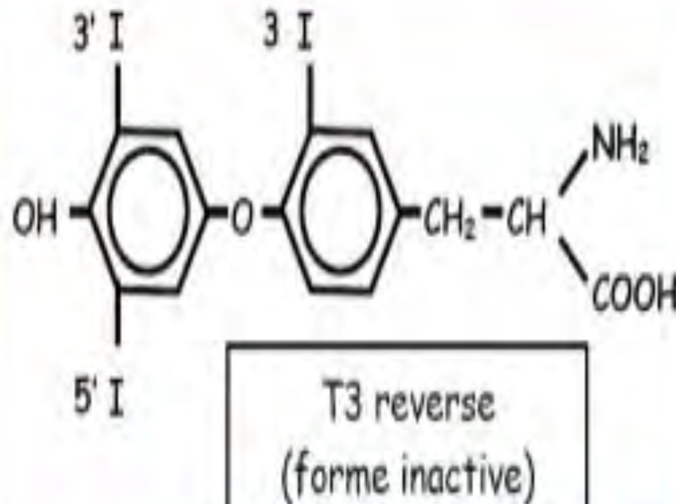


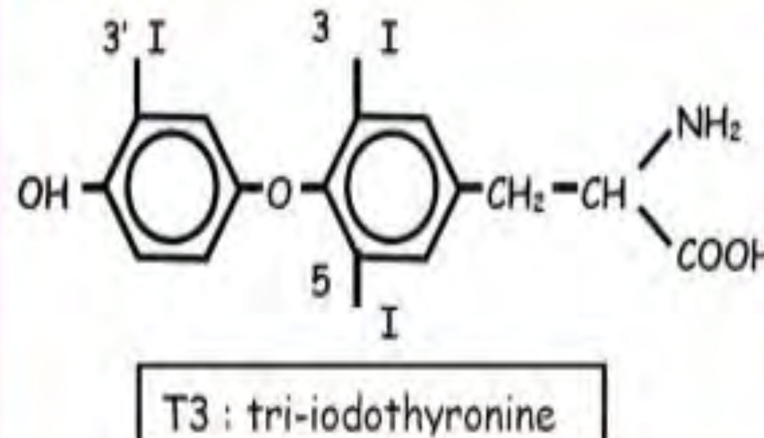

L'iodation en 3 de la tyrosine donne la MIT

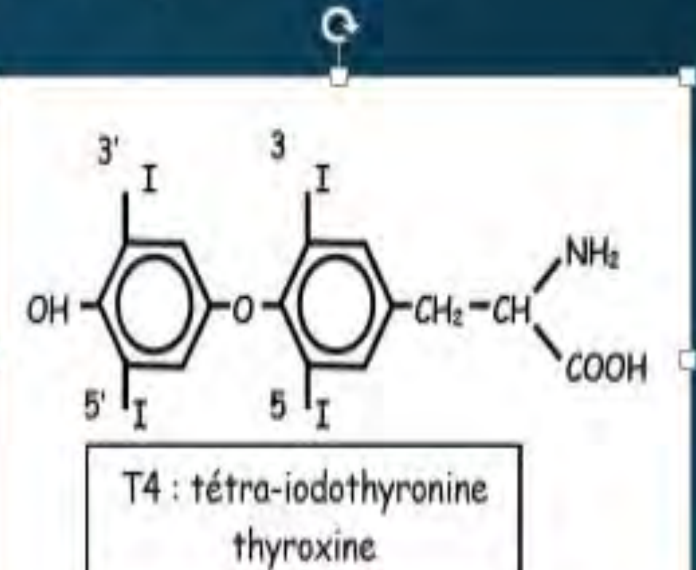
L'iodation en 3 et 5 de la tyrosine donne la DIT

# Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique : la **thyronine**, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther.




- Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent.

# Etapes de Synthèse des hormones thyroïdiennes

**La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes :**

1. Captation de l'iode sous forme d'iodure : capté préférentiellement par la thyroïde
2. Fixation de l'iode (iodation) sur les groupes tyrosyl de la thyroglobuline
3. Couplage des résidu de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine
4. Stockage : L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT, est stocké dans la colloïde
5. Libération des HT: Après son passage par microendocytose de la colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline est hydrolysée par des enzymes protéolytiques ( des cathepsines lysosomiques) activées par la TSH libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma

# Biosynthèse des HT : Captage de l'iode (Cycle de l'iode)

- Les entrées de l'iode se font surtout par voie digestive (apport alimentaire quotidien de 50 à 100 µg).
- L'iode est absorbé sous forme d'iodures **I-** ou d'iodate **$IO_3^-$** par l'intestin grêle.
- A un degré moindre, l'iodure peut être fixé par :
  - les glandes salivaires
  - l'estomac
  - les glandes mammaires
  - les plexus choroïdes
- L'élimination s'effectue par les urines et pour une faible part dans les féces.
- L'élimination par le lait peut être importante chez la femme.

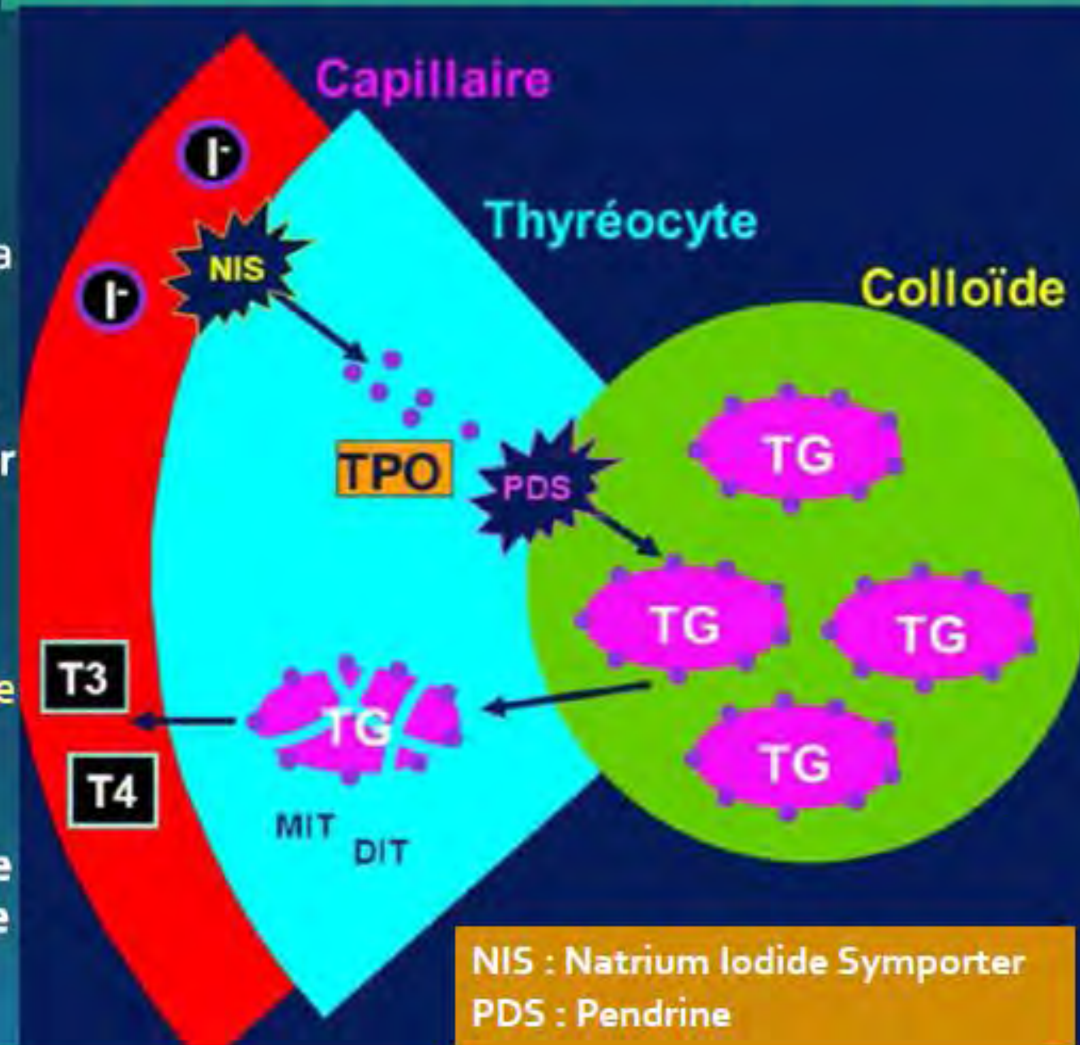
# Cycle de l'iode : Captage de l'iode

- La captation de l'iode par le thyréocyte se fait grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires anguins.

- Cette pompe est appelée **NIS** (Natrium Iodide Symporter). Elle est liée au cotransport de sodium pour la traversée de la membrane basale pour le passage dans la colloïde : l'iode pénètre dans le thyréocyte grâce a un **transporteur actif au niveau de la membrane basale** puis sort au **pôle apical par un mécanisme passif (implication de la pendrine).**

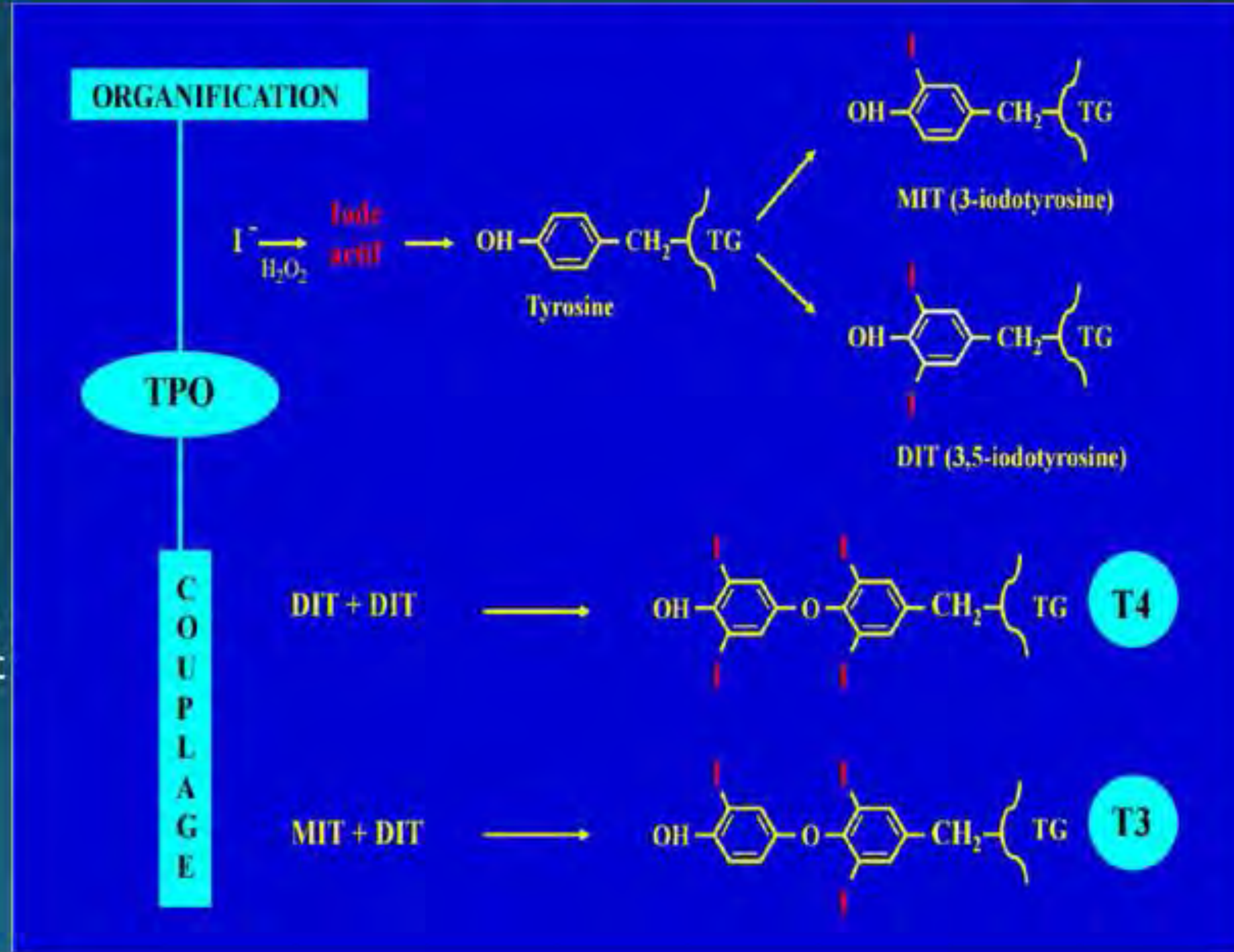
- La captation d'iodure est stimulée par la TSH et inhibée par le brome , le thiocyanate (SCN- ) et le perchlorate $ClO_4^-$

- Il existe une autorégulation par l'iode lui-même : **la captation est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.**



# Organification de l'iode

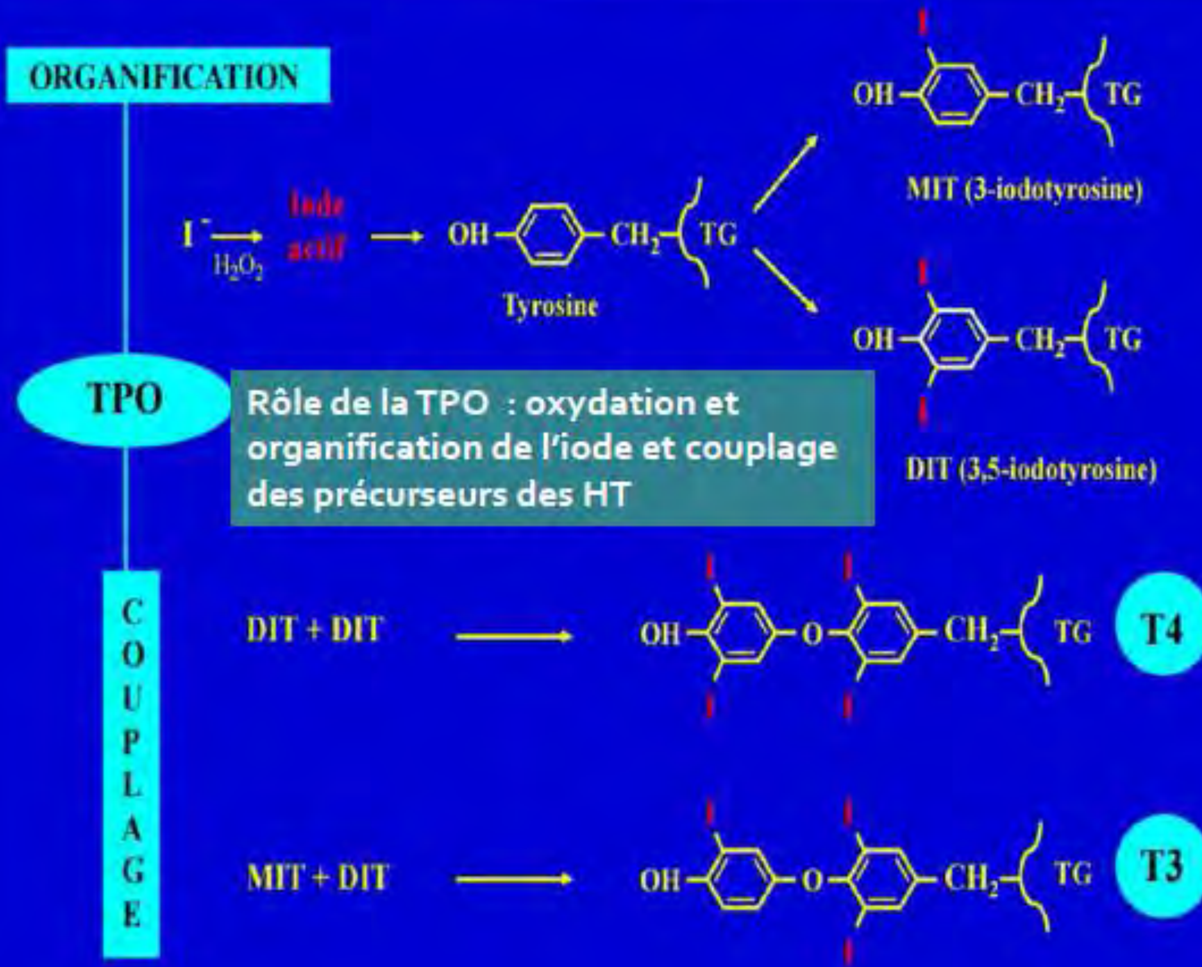
- La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation puis capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'hormonosynthèse est sous la dépendance d'une enzyme : **thyroperoxydase = TPO (peroxydase thyroïdienne)** : Les anions iodure ( $I^-$ ) sont oxydés en diiode( I2) par la thyroperoxydase.
- Il s'agit d'une enzyme spécifique liée à la membrane qui reconnaît 3 substrats : l'iode, la thyroglobuline et l'H2O2 qui optimise son activité.
- La **TSH accélère** la vitesse d'**organification** de l'iode.



# Biosynthèse des HT : Couplage-Stockage des HT

Un résidu de MIT et un résidu de DIT se combinent pour former la T3, et deux résidus de DIT pour former la T4 ( thyroxine).

- La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs.
- La thyroglobuline porteuse d'HT est alors stockée dans la cavité colloïde (réserves thyroïdiennes en hormones pour environ 2 mois, pour de pallier aux variations des apports).



## Libération de T3 et T4 à partir de la Thyroglobuline

- TG réabsorbée dans le thyréocyte par pinocytose
- Fusion des vésicules de pinocytose avec les lysosomes contenant des enzymes protéolytiques (exo et endopeptidases)
- Protéolyse de la TG avec libération de T3, T4 et iodotyrosines :

  . T4 : hormone majoritaire (≈ 80% de la production hormonale thyroïdienne)

  . Désiodation *in situ* des iodotyrosines (recyclage de l'iode)
- Passage de T3 et T4 dans la circulation sanguine

# L'iode : besoins µg / jour

| | |
|---|---|
| Nouveau-né | 35 |
| 1 à 10 ans | 60-100 |
| Adulte | 100-150 |
| Grossesse, allaitement | 150-200 |

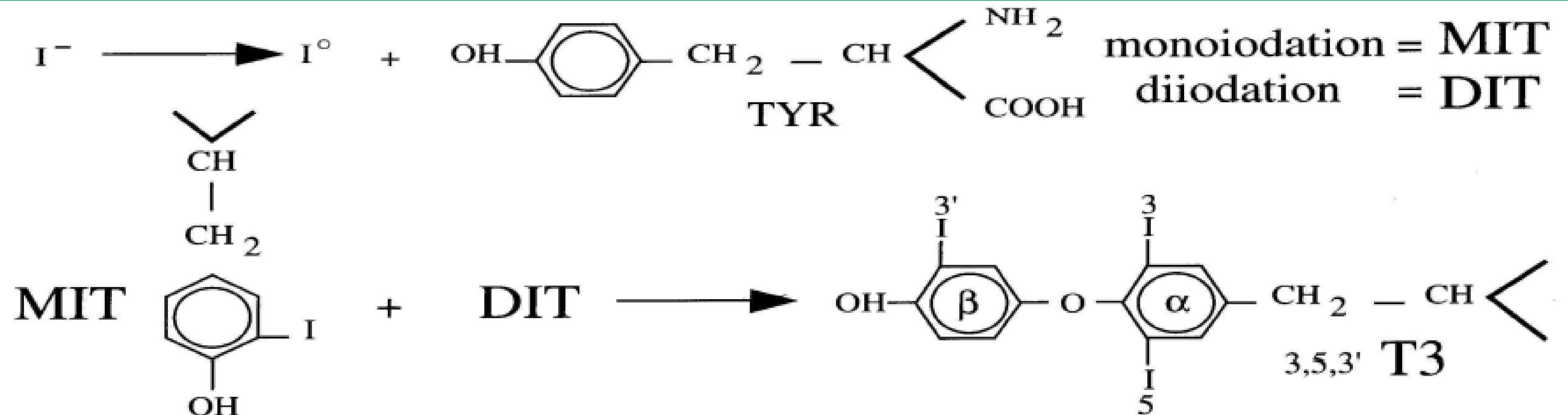
## l 'iode dans l 'alimentation µg / 100 g

| | |
|---|---|
| Algues | 4500 |
| Sel iodé | 1500 |
| Morue fraîche | 500 |
| Oeufs | 50 |
| Crustacés | 30 |
| Haricots verts | 30 |
| Laitages | 20 |
| Viande | 5 |
| Eau (régions normales) | 2-15 |
| Eau (régions à goitres) | 0,1-1 |

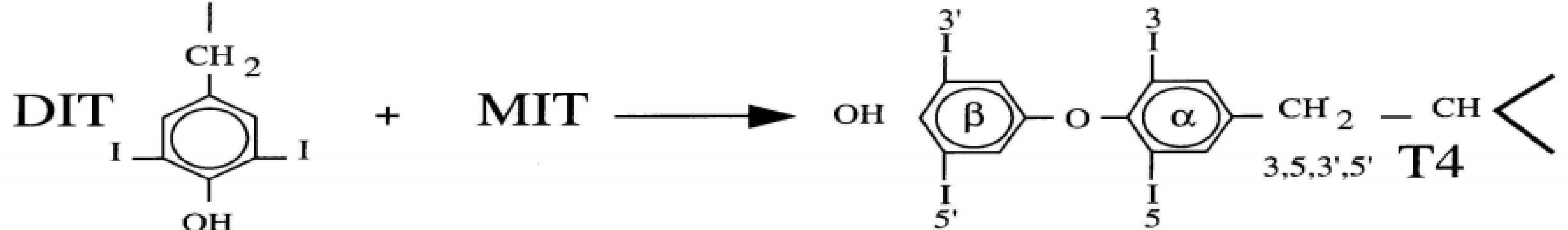


**Le sel de cuisine est iodé à 5 mg/kg.**

# Shéma de biosynthèse des hormones thyroïdiennes



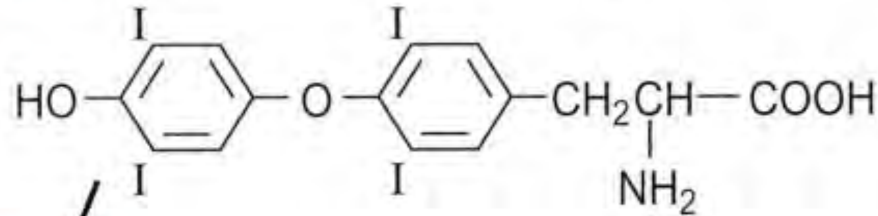

Les groupements phénols des tyrosines constituant la thyroglobuline se condensent : formation de thyronine, tyrosine avec deux groupements phénols



# Hormones thyroïdiennes

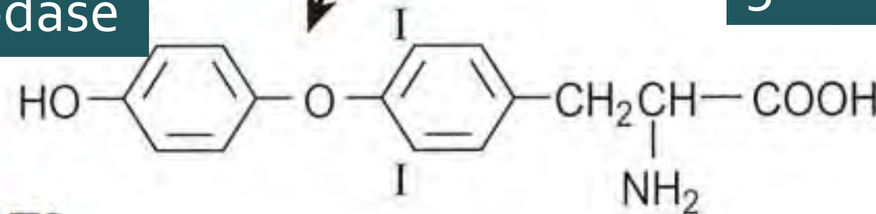
**Les désiodases catalysent la réaction de transhalogénation**

production → Thyroxine (T4)
(3, 5, 3′, 5′ tetraiodothyronine)




dé-iodination périphérique (rein, foie) →

5′désiodase



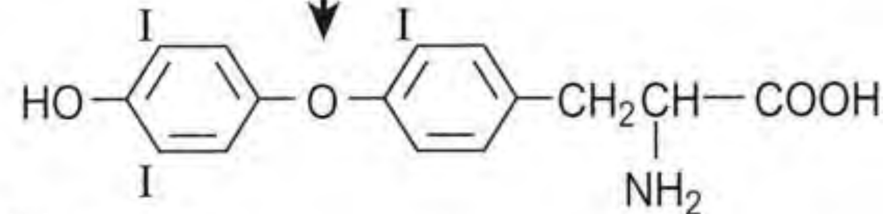

hormone active → **T3**
(3, 5, 3′ triiodothyronine)

5 désiodase

← dé-iodination périphérique

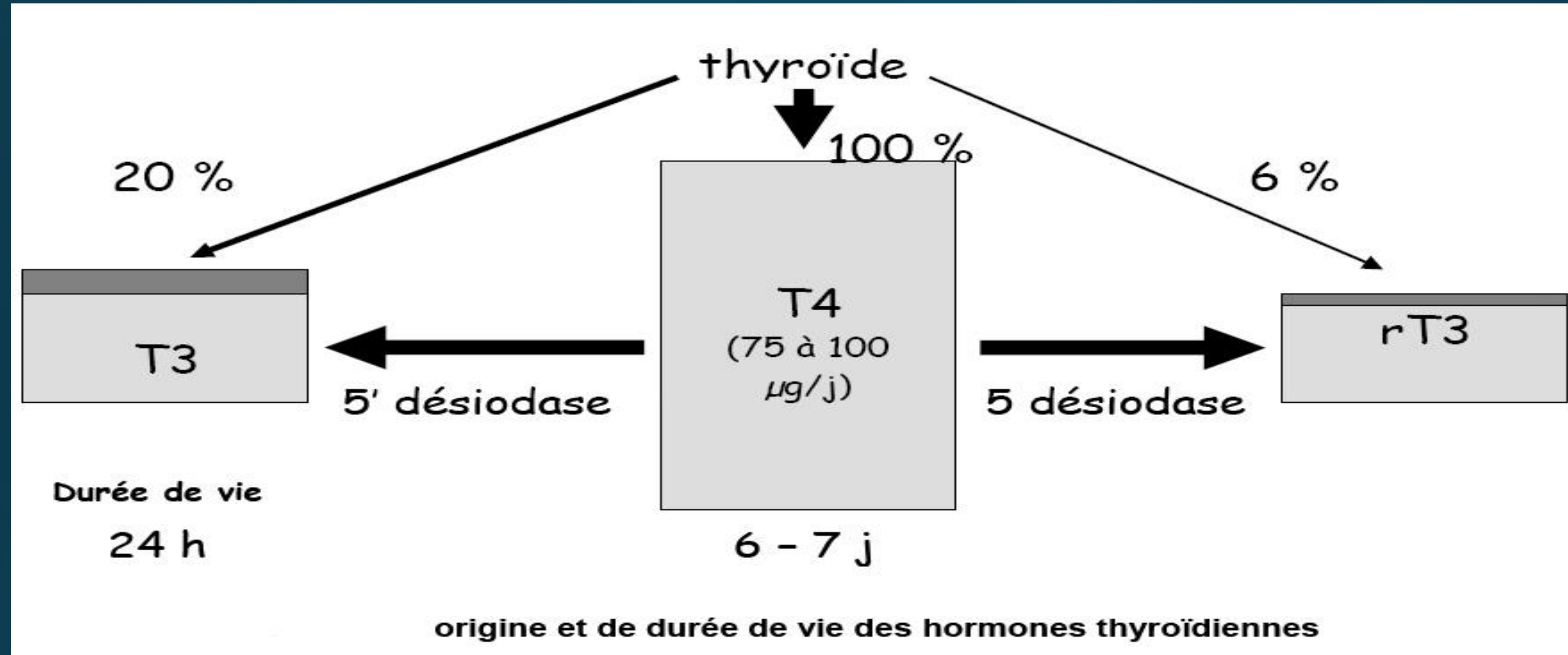
Les désiodases catabolisent aussi les AA : rT3, DIT et MIT.

**La 5′désiodase transforme la T4, (prohormone) en T3 (hormone active) dans les cellules.**




Reverse $T_3$
(3, 5′, 3′ triiodothyronine)

# DESIODATION DES HORMONES THYROIDIENNES



origine et de durée de vie des hormones thyroïdiennes

- Les désiodases catalysent une réaction de transhalogénation.
- La 5'désiodase transforme la 3,5,3',5' tétraiodothyronine (T4, prohormone) en 3,5,3' triiodothyronine (T3, hormone active) dans les cellules..
- Elles catabolisent également les acides aminés rT3, DIT et MIT.
- La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne,
- La plus grande partie de la T3 **(80 %)** est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 sous l'influence de la 5'-désiodase

# DESIODATION DES HORMONES THYROIDIENNES

Les désiodases sont des enzymes du **SNC**, du **tissu adipeux**, du **foie et des reins**.

Elles participent au catabolisme des hormones thyroïdiennes et à la détoxification

- La désiodation périphérique est le fait d'enzymes :la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 et dont il existe deux types.
- La 5' désiodase de type 1, retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel.
- La 5' désiodase de type 2 est présente dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du SNC en hormones actives.
- la 5' désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive.

# Transport de Hormones Thyroidiennes

- La T4 et la T3 circulent dans le sang sous deux formes en équilibre : l'une libre et l'autre liée à des protéines de transport.
- Le **principal transporteur** des HT est la globuline se liant à la thyroxine (**TBG,** 75% du transport total des HT), une glycoprotéine synthétisée par le foie.
- Les deux autres transporteurs sont la transthyrétine et l'albumine se liant à la thyroxine

- Chez un sujet euthyroïdien, seulement **0,02 %** de la T4 est libre, le reste est lié :
  - 75-80 % à la *thyroxine binding globulin* (TBG),
  - 15-20 % à la préalbumine ou transthyrétine (TTR)
  - 5-10 % à l'albumine.
- De même seulement **0,3 %** de la T3 est libre, le reste est lié :
  - 75-80 %à la TBG,
  - moins de 10 % à la TTR et
  - environ 10 % à l'albumine

# CATABOLISME des HORMONES THYROIDIENNES

- La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies :
- conjugaison (puis excrétion biliaire),
- désamination et décarboxylation de la chaîne latérale alanine
- désiodation périphérique
- La T3 est transformée par désiodation en diiodo-thyronine inactive.
- La T3 et la T4 sont de plus inactivées par glucuronoconjugaison et sulfatation au niveau de la cellule hépatique.
- La T3 et la T4 sont également métabolisées en TRIAC (triodo-acetic-acid) et TETRAC (tetraiodo-acetic-acid) qui conservent une activité thyromimétique

# MODE D'ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES

- La T3 est 10 fois plus active que la T4 et se lie plus facilement aux récepteurs.
- La plupart des tissus périphériques sont dotées des enzymes nécessaires à la conversion du T4 en T3.
- Étant liposolubles, les hormones thyroïdiennes diffusent dans la cellule cible et se lie à un récepteur intranucléaire.

# Régulation de la biosynthèse

**1. l'axe thyréotrope : La TSH agit à différents niveaux :**

- **elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormono-synthèse:**
  - capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale ;
- elle entretient le phénotype des thyreocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase ;
- enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.
- La dopamine diminue les effets de TRH et entraîne une diminution de la sécrétion de TSH.

**2. L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant :**

- un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wollf-Chaikoff)
- une plus grande sensibilité des thyréocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode
- la captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et Inversement.

3. **L'état nutritionnel** : conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, l'iodotyrosine déshydrogénase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse.

# Régulation de la fonction thyroïdienne

## Régulation extra-thyroïdienne par l'axe thyréotrope .

Le contrôle de la sécrétion des HT est exercé par un rétro-contrôle négatif
- la TRH stimule la production de la TSH qui stimule à son tour la libération d'HT .
-L'augmentation de la concentration en HT dans le sang inhibe à la fois la synthèse de la TRH et de la TSH menant à l' arrêt de la sécrétion de T4, T3.
- Lorsque la concentration en HT diminue, le signal de rétro-contrôle négatif s'affaiblit et la sécrétion de TRH augmente

Neurotransmetteurs…

Hypothalamus — TRH

\+

Hypophyse antérieure — TSH

\+

Glande thyroïde — T4 T3

\- (rétrocontrôle sur TRH)

\- (rétrocontrôle sur TSH)

Cellules cibles

## Régulation intra-thyroïdienne par la concentration en iode

Une surcharge iodée entraîne :
- une inhibition de l'organification de l'iode et une réduction de la synthèse hormonale (effet Wolff-Chaikoff).

En cas de carence iodée :
- La thyroglobuline est faiblement iodée
- - Le rapport MIT/DIT augmente
- - La synthèse de T3 est favorisée par rapport à T4.

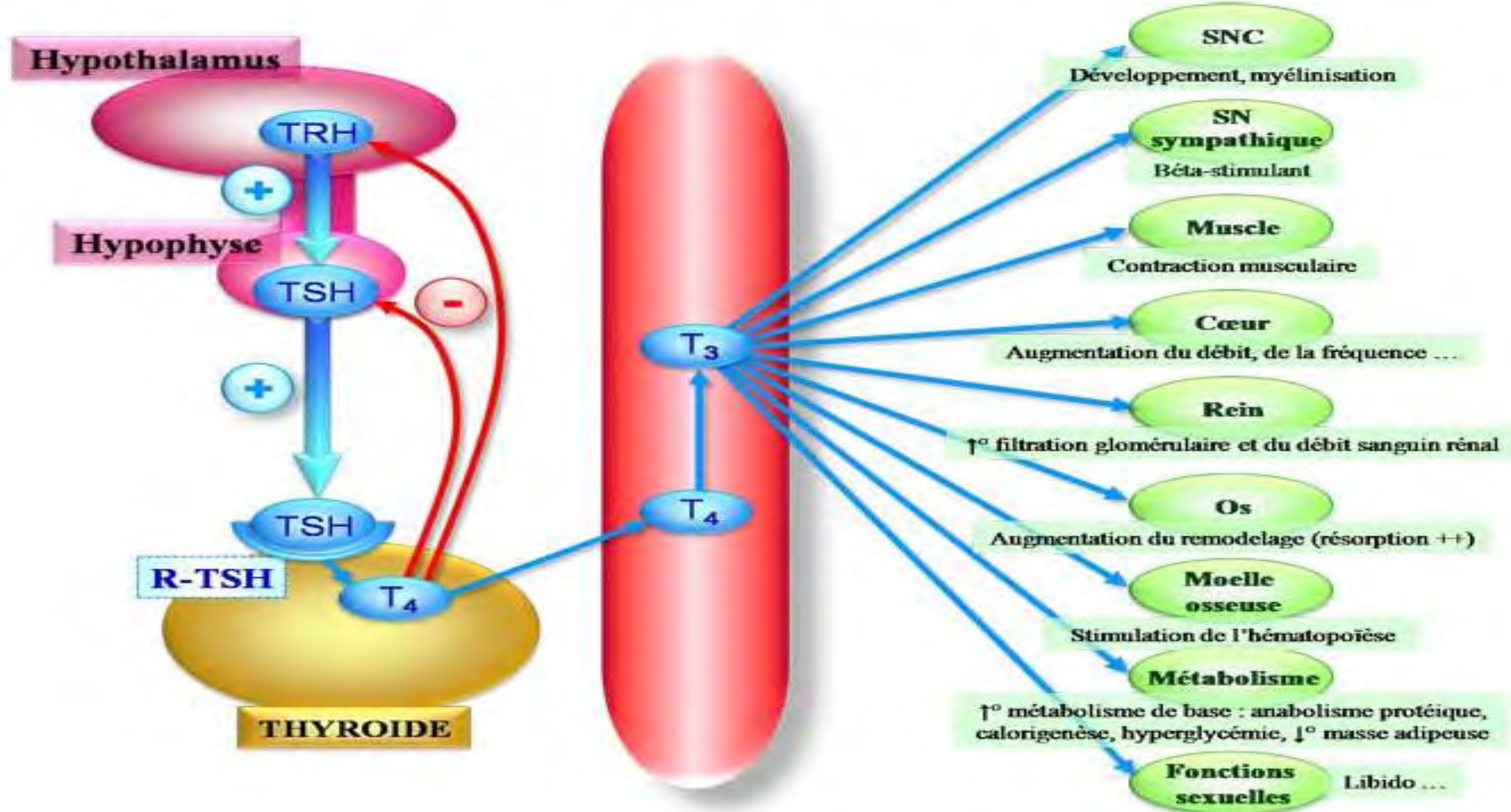
# EFFETS BIOLOGIQUES DESZ HORMONES THYROIDIENNES

- La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés).

- Les hormones thyroïdiennes sont des découplants de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une activation des oxydations respiratoires, sans synthèse supplémentaire d'ATP, mais avec production accrue de chaleur.

- Cette activation des oxydations cellulaires entraîne l'activation des voies métaboliques énergétiques : glycolyse et lipolyse.

# Physiologie de la thyroïde



# Effets biologiques sur le SNC

leur rôle est primordial en particulier durant les premiers mois de vie.

- Elle participe aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronale ainsi qu'à la myélinisation.
- Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). Interet du dépistage néonatal systématique +++.
- L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.
- Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes participent également au fonctionnement du SNC :
  - hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence,
  - l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

# Effets biologiques: Effets métaboliques

## Métabolisme basal

- Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogenèse obligatoire et la $VO_2$.

## Métabolisme glucidique

- Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes

(**majorent l'absorption intestinale des glucides et favorisent la production hépatique de glucose** )

## Métabolisme lipidique

- Les HT augmentent la synthèse de cholestérol mais également sa dégradation hépatique
- **En somme elles diminuent le taux du cholestérol**.

## Métabolisme protéique

- Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supra physiologiques.

## Métabolisme hydro minéral

- Les HT augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal.
- L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'oedème.

# Effets biologiques: Effets tissulaires

## Effets tissulaires

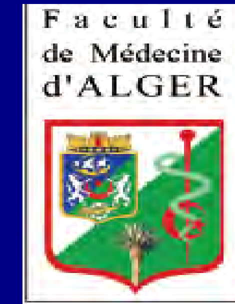
Au niveau musculaire, les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine.

Sur le tube digestif, les hormones thyroïdiennes favorisent le transit.

Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une **anémie.**




MEDECINE 2eme ANNEE
BIOCHIMIE CLINIQUE
Dr BOUAZDI
faculté de MEDECINE D'Alger Mai 2017




# les hormones de la thyroïde

## 2eme partie



# Exploration biochimique de la fonction thyroïdienne

- L'exploration biochimique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique. Elle permet :
- - De confirmer les situations d'eu-, d'hyper-, ou d'hypothyroïdie.
- - D'aider à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène, génétique de l'affection.
- - D'effectuer la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.
- Suivi thérapeutique : efficacité du TRT, surveillance de récidive

# TSH

- paramètre le plus discriminant de dépistage d'une dysthyroïdie fonctionnelle périphérique
  - ➘ = hyperthyroïdie
  - ➚ = hypothyroïdie
- Examen de première intention

Lorsque la TSH est perturbée de façon isolée , T3 et T4 libres normales : Dysthyroidie fruste (infraclinique)

- Hypothyroidie fruste : taux de la TSH ➚
- Hyperthyroidie fruste : taux de la TSH ➘

# HT : T3, T4

- 99% liées à des protéines de transport
- Seule la fraction libre est active : Fractions libres (T3l ou fT3, T4l ou fT4)
- Avantage du dosage des formes libres par rapport aux formes totales:
  - Les formes libres sont les formes actives.
  - La concentration plasmatique de TBG la (principale proteine de transport des HT) est augmentée par les estrogènes et diminuée par les androgènes : la contraception par des estroprogestatifs qui augmentent sensiblement la TBG circulante et, par voie de conséquence, le taux de T4 totale.

# la T4 libre (fT4)

Son dosage vient en 2ème position (intention) après celui de la TSH

1. définit la profondeur de l'atteinte fonctionnelle périphérique:
   - Taux normal (+ TSH perturbée)= **dysthyroïdie fruste**
   - ↗ ou ↘ = **hyper ou hypothyroïdie**

2. oriente vers une **dysthyroïdie**
   - TSH N ou basse + T4l basse:
     - ➔ Hypothyroïdie centrale = insuffisance thyréotrope
   - TSH élevée + T4l (ft3) élevée:
     - ➔ adénome thyréotrope
     - ➔ résistance aux HT

# Le dosage de la T4 libre en 2ème intention

Dans certaines circonstances les taux de TSH et de T4 libre ne sont pas corrélés :

- sécrétions inappropriées de TSH :
  - syndrome de résistance aux HT
  - adénome à TSH
  - insuffisance thyréotrope d'origine hypothalamo-hypophysaire
- prise de certains médicaments: amiodarone, produits de contraste iodés

# Dosage de la T3 libre (FT3)

- Dosage de T3 Libre sérique: reflet **imparfait** de la fonction thyroïdienne. Elle fait partie des dosage de 3ème intention
- De très nombreuses situations perturbent l'évaluation et la production de la T3 :
  - médicaments
  - surcharge iodée
  - dénutrition, stress.
- Intérêt du dosage de la T3 libre:
  - diagnostic de certaines formes d'hyperthyroïdie à T3, surtout l'adénome toxique, avec une sécrétion préférentielle voire isolée de T3 (TSH ↘, T4 libre N et T3 libre ↗).
  - syndrome de T3 basse (déficit en désiodases)

# Anticorps ant peroxydase Ac an TPO)

- **Intérêt étiologique** en cas d'hypothyroïdie

: marqueur d'auto-immunité thyroïdienne

Ac anti-TPO + :

  – diagnostic d'une thyroïdite auto-immune sous-jacente associée à une surcharge iodée (produits de contraste, amiodarone)
  – oriente vers l'origine immunologique d'une hyperthyroïdie

- **Peu d'apport** dans la démarche diagnostique : La **prévalence des Ac anti TPO, dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne, est de 12 %**
- peu d'influence sur stratégie thérapeutique ou la surveillance.

# Anticorps anti récepteur de la TSH

- L'auto-immunité se développe à partir des anticorps anti-récepteurs de la TSH.
- Ces anticorps se lient aux récepteurs TSH qui se trouvent sur les cellules qui produisent des HT, ce qui entraîne une production anormalement élevée de T3 et T4
- intérêt diagnostique dans la maladie de Basedow.
- utile dans la surveillance des patients basedowiens traités par les anti thyroïdiens de synthèse (ATS)
  - **Valeur pronostique**: leur persistance au cours du trt médical une forte probabilité de **rechute précoce** après arrêt du trt
- *Leur présence chez une femme enceinte ayant présenté une maladie de Basedow fait craindre leur passage transplacentaire et une hyperthyroïdie néonatale (risque de thyrotoxicoses inutéro et néo-natale)*

# Autres dosages biologiques

- Thyroglobuline
- Calcitonine
- Iode
- Ac anti-thyroglobuline
- Dosages génétiques:
  - Recherche de mutations sur gènes:
    - RET
    - Récepteur à TSH
    - Récepteur aux hormones thyroïdiennes

# Le dosage de thyroglobuline (Tg)

- La Tg est marqueur tumoral essentiel du **suivi** des cancers thyroïdiens **différenciés de souche folliculaire**.
  - Intérêt: après thyroïdectomie totale, la persistance ou la réapparition de taux normaux ou élevés signe l'existence de métastases.
- La Tg n'est pas un paramètre diagnostique de cancer thyroïdien : ne jamais doser la Tg dans le cadre d'un dépistage ou de bilan « étiologique » de nodule car peut ↗ dans:
  - goitre simple
  - dysthyroidies …
- *Intérêt aussi dans le diagnostic des thyrotoxicoses factices où la Tg est effondrée*

# Dosage de calcitonine plasmatique

- **Marqueur** tumoral de **diagnostic**, de **dépistage** et de **suivi thérapeutique** du cancer **médullaire** de la thyroide (CMT).
- **CMT: 5 à 10 % des cancers thyroïdiens.**
- Dosage de base ou après stimulation par la pentagastrine
- Test de stimulation (test dynamique) par la pentagastrine (Pg)

: Injection de 0,5 µg/kg de poids de Pg,prélèvements 0 et 10 minute

**une CT basale ≥ à 30 pg/ml + une réponse de la CT sous Pg ≥ 200 pg/ml sont hautement prédictives d'un CMT**

- Intérêt: **Kc médullaire à cellules C** en association avec l'**ACE** (antigène carcino-embryonaire) sécrété par les cellules cancereuses.
- Ce paramètre participe aussi au dépistage des formes familiales de CMT et à leur exploration : **25 %** des CMT sont des formes héréditaires familiales liées à des mutations germinales du proto-oncogène RET.

# Paramètres peu utiles

- **Iode: Iodémie et/ou Iodurie**
  - L'iodémie et l'iodurie sont encore utiles dans l'exploration :
  - des surcharges iodées (prise médicamenteuse, ex : amiodarone).
  - Valeurs de référence :
    - Iodémie : 350 à 800 nmol/l - Iodurie 300 à 2000 nmol/24 h.
- **Ac anti-thyroglobuline: thyroidites autoimmunes**
  - moindre sensibilité et spécificité par rapport aux Ac anti-TPO
  - Intérêt du dosage des anticorps anti-Tg :
    - suivi thyroïdites d'Hashimoto
    - Dg différentiel : suspicion de maladie thyroïdienne auto-immune à anti-TPO négatifs.

# Etude génétique: prescription spécialisée

- **gène RET (10q11.2) :** les mutations de ce gène sont responsables de
  - **Formes familiales de CMT** (cancer médullaire de la thyroïde)
  - de Néoplasies Multiples Endocriniennes de type 2a ou 2b : **NEM2**
  - les NEM2 associe au CMT un phéochromocytome dans 20 –50 %.

- **gène du récepteur à TSH** ( *TSHR* ; 14q31) : des mutations du gène du récepteur de la TSH entraînent la résistance à la TSH qui est responsable d'une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes.

- **gène du récepteur aux hormones thyroïdiennes** dont les mutations sont responsables du syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes : maladie héréditaire de transmission autosomique dominante caractérisée par l'insensibilité de tissus, à une stimulation thyroïdienne

# Pathologie thyroïdienne

- Pathologie endocrinienne la plus fréquente
- 2% population

- Hyperthyroïdies
- Hypothyroïdies
- Cancers thyroïdiens

# 1 - Hyperthyroïdies

- Hyperproduction d'hormone thyroïdiennes = thyrotoxicose
- Prévalence de 0.3 – 2% avec incidence plus élevée chez la femme.

**Symptomatologie:**

- Amaigrissement
- Tachycardie
- Diarrhées
- Tremblements, agitation, irritation
- Hypersudation, thermophobie

**Etiologies:**

- Auto-immune
- Nodulaire autonome

# Hyperthyroïdie auto-immune

- Maladie de Basedow
- Thyroïdite du post-partum
- Hyperthyroidie induite par l'iode

# Maladie de Basedow

- La plus fréquente
- Touche la femme jeune
- Auto-anticorps anti-TSH
- Clinique: thyrotoxicose, exophtalmie,goitre bilatérale
- Prédisposition familiale
- Associée à d'autres maladies auto-immunes
- **Passage transplacentaire des auto-AC**

**Thyroïdite du post-partum**

- Assez fréquente: 10% parturientes
- Survient après accouchement
- Hyperthyroidie transitoire suivie hypothyroïdie
- le plus souvent discrète et guérissant sans séquelles
- Peut récidiver après chaque grossesse

**Hyperthyroidie induite par l'iode**

Sur une thyroïde normale : la surcharge iodée est responsable de « l'effet Wolff Chaikoff » :baisse transitoire de l'hormonosynthèse, qui est suivi d'un retour à la normale appelé «échappement à l'effet Wolff Chaikoff »

# Hyperthyroïdies nodulaires autonomes

- Mutation somatique affectant l'activité GTPasique de la s/u α du récepteur de la TSH
- Nodule unique :adénome toxique
- Nodule multiple: goitre multinodulaire
- Nodule froid









# Diagnostic biologique des hyperthyroïdies

| TSH | FT4 | FT3 | Pathologie |
|---|---|---|---|
| ↓↓ | ↑↑ | ↑↑ | Hyperthyroïdie Iaire |
| ↓↓ | Nle | Nle | Hyperthyroïdie frustre |
| ↓↓ | Nle | ↑↑ | Thyrotoxicose à T3 |

# Diagnostic étiologique

- Anti-TPO:
  * Nle: hyperthyroïdie nodulaire autonome
  * ↑↑: hyperthyroïdie auto-immune

- Ac anti- TSH: Basedow,femme enceinte
- Iode: hyperthyroïdie induite par l'iode

# Autres causes d'hyperthyroïdies

- Thyrotoxicose factice:
  - Prise hormones thyroïdiennes dans un but amaigrissant
  - TSH↓; FT4, FT3↑; Tg↓

- Thyrotoxicose gestationnelle transitoire : (2% Gsse)

- Due à l'effet stimulant de l'HCG sur le récepteur de la TSH (homologie de structure avec la TSH) : agoniste faible du récepteur de la TSH
- Se manifeste au 1er trimestre (↑HCG)
- Absence d'auto-AC

- Hyperthyroïdie centrale = secondaire: rare
  - Adénome hypophysaire thyréotrope : FT4↑, TSH Nle ou ↑

# Hypothyroïdies

- Déficit en hormones thyroïdiennes
  - Par atteinte primitive de la glande thyroïdienne = hypothyroïdie périphérique ou primaire : TSH ↑ (90%)
  - Par atteinte hypothalamo-hypophysaire = hypothyroïdie centrale ou secondaire: TSH Nle ou ↓
- Prévalence: 0.5 – 2 %avec une incidence plus importante chez les ménopausées et les personne âgées
- Symtomatologie :
  - Touche l'enfant (RPM, RSP, crétinisme) ou l'adulte (auto-immune)
  - Asthénie
  - Prise de poids
  - Bradycardie
  - Constipation
  - Frilosité
  - Peau sèche et chute de cheveux
  - Dépression et diminution des aptitudes mentales

# Hypothyroidie congénitale

- Parmi les maladies endocriniennes les plus fréquentes de l'enfant
- Conséquences fâcheuse sur le SNC : **intérêt du *dépistage néonatal***
- Etiologies:
  - athyréose (27%)
  - ectopie de la thyroïde (50%)
  - troubles congénitaux de l'hormonogénèse (mutations de gènes codant pour: récepteur TSH, Tg, TPO, transporteur d'iode) 15%

**Dépistage néonatal** : 3ème et 7 ème j

- Prélever une goutte de sang au niveau du talon du bébé que l'on dépose sur du papier buvard
- Dosage de la TSH
  - TSH < 10 mU/l: enfant indemne
  - 10 Mu/l <TSH < 20 mU/l: redosage de la TSH+FT4
  - TSH > 20mU/l: hypothyroïdie à confirmer par un 2ème dosage sérique

# Hypothyroïdies auto-immunes

- Thyroïdite de Hashimoto: HLA B8DR3
- La plus fréquente des maladies auto-immune
- Survient à tout âge
- Plus fréquent chez la femme
- Goitre ferme irrégulier parfois peu douloureux
- Auto-AC: anti-TPO+++, anti-Tg, anti-TSH
- Évolution fréquente vers l'hypothyroïdie définitive

- Thyroïdite silencieuse du post-partum: (6% Gsse)
- Hyperthyroïdie transitoire suivie d'hypothyroidie ou hypothyroidie seule vers le 2ème trimestre

- AC antithyroïdiens positifs dans 90% des cas

# Diagnostic biologique des hypothyroïdies

- TSH ↑
- FT4 ↓

- Le dosage de la TSH est nécessaire et suffisant pour confirmer le diagnostic Hypothyroïdie

- Hypothyroïdie frustre: forme infraclinique: TSH ↑ FT4 Nle, auto-AC +++

# Autres causes d'hypothyroïdie

- **Syndrome de T3 basse:**
  Défaut de synthèse ou d'action de désiodase : TSH↑, FT4↑, FT3↓
- **Syndrome de résistance généralisé aux HT** : rare
  - mutation du récepteur de T3
- **Hypothyroïdie centrale**: rare
  - déficit en TSH associée à d'autres déficits hypophysaires
  - Pas de goitre
  - TSH Nle ( rarement abaissée, parfois légèrement↑)
  - FT4↓

# 3 - Cancers thyroïdiens

- Rares ( 1% des tumeurs malignes)
- 03 types:
  - cancers différenciés (papillaires 80 % ou folliculaires 10%). bon pronostic
  - cancers indifférenciés ou anaplasiques (1%). mauvais pronostic
  - cancers médullaires (5%) tumeurs des cellules C. mauvais pronostic.

<u>Clinique</u>:

- Souvent nodule isolé
- augmentation du volume d'un goitre déjà connu ou modification de la voix

<u>Diagnostic</u>:

- calcitonine: Kc médullaire
- Tg : suivi thérapeutique Kc à cellules différenciées
- ACE: Kc thyroïdien de façon non spécifique

## Exploration et surveillance des maladies thyroïdiennes

| | Exploration initiale | Enquête étiologique | Suivi |
|---|---|---|---|
| Goitre simple | TSH | - | - |
| Nodule isolé | TSH, (CT*) | - | - |
| Hypothyroïdies | TSH, (T4L) | Ac anti TPO, (iodurie) | TSH |
| Hyperthyroïdies | TSH, (T3 T4 libres) | Ac anti TPO, Ac anti RTSH, (iodurie, Tg, HCG) | T4L, TSH, Ac anti RTSH |
| Thyroïdites | TSH, VS, CRP | Ac anti TPO, (sérodiagnostics viraux) | TSH, CRP |
| Cancers différenciés de la thyroïde | TSH | - | TSH, Ac anti Tg, Tg |
| Cancer médullaire | TSH, CT | - | TSH, CT, ACE |

*CT : calcitonine